



TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

14 JAN 2005

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire		POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/PEA/416)	
Demande internationale No. PCT/FR 03/02283		Date du dépôt international (jour/mois/année) 18.07.2003	Date de priorité (jour/mois/année) 18.07.2002
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K31/155			
Déposant CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE.... et al			
<p>1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.</p> <p>2. Ce RAPPORT comprend 14 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.</p> <p><input type="checkbox"/> Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).</p> <p>Ces annexes comprennent feuilles.</p>			
<p>3. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Base de l'opinion</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priorité</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle</p> <p>IV <input checked="" type="checkbox"/> Absence d'unité de l'invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certains documents cités</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Irrégularités dans la demande internationale</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Observations relatives à la demande internationale</p>			
Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 18.02.2004		Date d'achèvement du présent rapport 06.12.2004	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV. Rijswijk - Pays Bas Tél. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016		Fonctionnaire autorisé Langer, O N° de téléphone +31 70 340-1972 	

PCT/FR 03/02283

Formulaire PCT/PEA/409 (janvier 2004)

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n°

PCT/FR 03/02283

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport.)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

III. Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

1. La question de savoir si l'objet de l'invention revendiquée semble être nouveau, impliquer une activité inventive (ne pas être évident) ou être susceptible d'application industrielle n'a pas été examinée pour ce qui concerne :

☐ l'ensemble de la demande internationale,

☒ les revendications nos 5,7-24,28,29

parce que :

☐ la demande internationale, ou les revendications nos en question, se rapportent à l'objet suivant, à l'égard duquel l'administration chargée de l'examen préliminaire international n'est pas tenue d'effectuer un examen préliminaire international (*préciser*) :

☒ la description, les revendications ou les dessins (*en indiquer les éléments ci-dessous*), ou les revendications 5,22,28,29 en question ne sont pas clairs, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable (*préciser*) :

voir feuille séparée

☐ les revendications, ou les revendications nos en question, ne se fondent pas de façon adéquate sur la description, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable.

☒ il n'a pas été établi de rapport de recherche internationale pour les revendications nos 7-21, 23, 24 en question.

2. Le listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés n'est pas conforme à la norme prévue dans l'annexe C des instructions administratives, de sorte qu'il n'est pas possible d'effectuer un examen préliminaire international significatif :

☐ le listage présenté par écrit n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

☐ le listage sous forme déchiffrable par ordinateur n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

IV. Absence d'unité de l'invention

1. En réponse à l'invitation à limiter les revendications ou à payer des taxes additionnelles, le déposant a :

☐ limité les revendications.

☐ payé des taxes additionnelles.

☐ payé des taxes additionnelles sous réserve.

☒ ni limité les revendications ni payé des taxes additionnelles.

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR 03/02283

2. ☐ L'administration chargée de l'examen préliminaire international estime qu'il n'est pas satisfait à l'exigence d'unité d'invention et décide, conformément à la règle 68.1, de ne pas inviter le déposant à limiter les revendications ou à payer des taxes additionnelles.
3. L'administration chargée de l'examen préliminaire international estime que, aux termes des règles 13.1, 13.2 et 13.3,

☐ il est satisfait à l'exigence d'unité de l'invention.

☒ il n'est pas satisfait à l'exigence d'unité de l'invention, et ce pour les raisons suivantes :

voir feuille séparée

4. En conséquence, les parties suivantes de la demande internationale ont fait l'objet d'un examen préliminaire international lors de la formulation du présent rapport :

☐ toutes les parties de la demande.

☒ les parties relatives aux revendications nos 1-6, 22, 25-29 (tous partiellement) .

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration
Nouveauté

Oui: Revendications 22

Non: Revendications 1-6, 25-29

Activité inventive

Oui: Revendications

Non: Revendications 1-6, 22, 25-29

Possibilité d'application industrielle

Oui: Revendications 1-6, 22, 25-29

Non: Revendications

2. Citations et explications

voir feuille séparée

Concernant le point III

Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

La demande ne remplit pas les conditions énoncées à l'article 6 PCT, les revendications 5, 22, 24, 28 et 29 n'étant pas claires.

III.1. Dans aucune des revendications 1-29 les groupes a1, a2 et a4 mentionnés dans la revendication 24 ne sont définis. La revendication 24 dépend de la revendication 23 ("procédé d'obtention de dérivés d'amidoximes de formule générale (X)"). Bien que les groupes a1, a2 et a4 soient définis dans la description dans les pages 4 et 5, la revendication 24 manque de clarté au sens de l'Article 6 PCT:

Il est en effet chimiquement impossible d'obtenir des composés de formule générale (VI) groupe a2 et (VIII) groupe a4 ou de formule générale (V) groupe a1 en suivant le procédé de la revendication 23.

Les composés des formules générales (V) et (VI) sont des bis-amidines et ceux de formule (VIII) sont des bis-oxadiazoles, tandis que les composés de la formule générale (X) (revendication 23) sont des diamines N,N'-disubstituées.

La revendication 24 n'étant pas l'objet d'une recherche, aucune opinion sera émise quant à la brevetabilité de l'objet de la revendication 24.

III.2. L'expression "(à) alors que R3 et/ou R'3, R2 et/ou R'2, représentent un atome d'hydrogène, R1, R2 et R3" dans la revendication 5 n'est pas claire au sens de l'Article 6 PCT.

III.3. L'expression "maladies anti-parasitaires" dans les revendications 28 et 29 manque de clarté au sens de l'Article 6 PCT. Elle a été interprétée comme "maladies parasitaires" sur base de la description (composés anti-parasitaires et maladies parasitaires).

III.4. L'utilisation de substituants R3 et R'3, soit pour décrire la substitution dans la formule (V) (R3=R'3=H), soit pour définir les composés R3Cl et R'3Cl (R3,R'3≠H) rend la revendication 22 imprécise. On a supposé que R dans les "dérivés" RCl peut signifier tous les groupes définis pour R3 ou R'3 (à l'exception de l'hydrogène).

Concernant le point IV

Absence d'unité de l'invention

IV.1. Cette Administration considère que les revendications couvrent les 5 inventions suivantes:

IV.1.1. Revendications: 1-6, 22, 25-29 (toutes partiellement)

Composés répondant à la formule générale (I) dans laquelle X représente un groupe de formule (II) avec $n = 0$, c'est à dire les composés selon la formule (V), à l'exception des composés hétérocycliques selon les formules (VI) et (VII); procédé d'obtention de leurs carbamates et de leurs dérivés N-phosphorylés; compositions pharmaceutiques comprenant les composés de formule (V), à l'exception des composés selon les formules (VI) et (VII); leur utilisation pour la préparation de médicaments pour le traitement des maladies parasitaires, en particulier du paludisme et des babésioses.

IV.1.2. Revendications: 15-20, 23 et partiellement 1, 2, 14, 25-29

Composés répondant à la formule générale (I) dans laquelle Y représente un groupe de formule (III) avec $n = 0$, c'est à dire les composés selon la formule (IX) avec $n = 0$ (= les composés de formule (X)); procédé d'obtention de leurs dérivés d'amidoxime; compositions pharmaceutiques comprenant les composés de formule (X) et leur utilisation pour la préparation de médicaments pour le traitement des maladies parasitaires, en particulier du paludisme et de babésioses.

IV.1.3. Revendications: 1, 2, 14, 25-29 (tous partiellement)

Composés répondant à la formule générale (I) dans laquelle Y représente un groupe de formule (III) avec $n = 1$ ou dans laquelle X représente un groupe de formule (II) avec $n = 1$, c'est à dire les composés selon les formules (IV) avec $n = 1$ ou (IX) avec $n = 1$; compositions pharmaceutiques les comprenant et leur utilisation pour la préparation des médicaments pour le traitement de maladies parasitaires, en particulier du paludisme et de babésioses.

IV.1.4. Revendications: 7-13 et partiellement 1, 2, 22, 25-29

Composés hétérocycliques répondant aux formules (VI) ou (VII); procédé d'obtention de leurs carbamates et de leurs dérivés N-phosphorylés; compositions pharmaceutiques comprenant les composés de formules (VI) ou (VII) et leur utilisation pour la préparation de médicaments pour le traitement des maladies parasitaires, en particulier du paludisme et des babésioses.

IV.1.5. Revendications: 21 et partiellement 1, 2, 14, 25-29

Composés répondant à la formule (XI); compositions pharmaceutiques comprenant ces composés et leur utilisation pour la préparation de médicaments pour le traitement des maladies parasitaires, en particulier du paludisme et des babésioses.

Les raisons pour lesquelles la présente demande porte sur 5 inventions non liées entre elles de telle sorte qu'elles ne formeraient qu'un seul concept inventif général, comme le requiert la règle 13.1 PCT, sont les suivantes:

IV.2. Problème technique

Le problème technique que la présente invention se propose de résoudre concerne la mise à disposition de nouveaux composés chimiques et de compositions pharmaceutiques les comprenant, de méthodes pour leur préparation et leur utilisation pour la préparation d'un médicament pour le traitement de maladies parasitaires.

IV.3. Solution

La solution proposée par la présente invention implique la mise en oeuvre des composés qui répondent à la formule générale (I).

IV.4. Etat de la technique

(voir aussi le paragraphe V.1)

Le document FR 1 542 163

divulgue des composés bisamidino ayant des "activités bactéricides, fungicides, antiprotozoaires, antihelminthiques, antinématodes, herbicides, insecticides" (page 1, colonne de gauche, alinéa 1; page 21, colonne de droite, alinéa 3).

Le document XP 0080 26 750

divulgue le Synthalin (décaméthylène diguanidine) comme agent trypanocide.

Le document XP 0011 84 129

divulgue que la 1,11-undécane diamidine possède une activité contre *Plasmodium knowlesi* chez les singes et qu'un effet curatif a été démontré dans le traitement du paludisme, même si le composé est considérablement toxique et son effet incertain (page 278, lignes 2-6).

Le document XP 0011 84 130

divulgue que la 1,11-undécane diamidine peut être utilisée pour la guérison permanente des maladies associées aux trypanosomes et qu'elle montre une activité contre les infections à *Plasmodium vivax* (paludisme) (page 103, alinéa 1; page 107, alinéa 4).

IV.5. Concept inventif général et "éléments techniques particuliers" (règle 13 PCT)

Les composés de formule générale (I) sont connus dans l'état de la technique. Il est aussi connu que ces composés peuvent être utilisés comme agents antiparasitaires.

Ces deux éléments techniques n'étant pas nouveaux, ils ne peuvent pas servir d' "éléments techniques particuliers" au sens de la règle 13.2 PCT, unifiant les différentes inventions identifiées dans le paragraphe IV.1.

Etant donné que l'idée d'utiliser des composés

- (A) répondant à la formule générale (I) dans laquelle X représente un groupe de formule (II) avec $n = 0$, à l'exception des composés hétérocycliques selon les formules (VI) et (VII) ou
- (B) répondant à la formule générale (I) dans laquelle X représente un groupe de formule (II) avec $n = 1$ ou
- (C) répondant à la formule générale (I) dans laquelle Y représente un groupe de formule (III) avec $n = 1$

dans le traitement des maladies parasitaires est connue de l'état de la technique, elle ne peut pas représenter l'élément technique particulier pouvant servir de concept inventif liant ces groupes (A)-(C) entre eux ou

- (D) aux "bis-amidines" hétérocycliques répondant aux formules (VI) ou (VII) ainsi qu'
- (E) aux composés répondant à la formule (XI).

Dans la présente demande, aucun autre élément technique particulier ne peut être identifié qui pourrait servir d' "élément technique particulier" commun aux différentes inventions.

La demande de brevet fait l'objet d'une pluralité d'inventions ou groupes d'inventions au sens de la règle 13 PCT. Elles ont été divisées comme définis dans le paragraphe IV.1.

Chacune des inventions mentionnées est une invention différente, caractérisée par son propre élément technique particulier, qui détermine une contribution apportée à l'état de

la technique par chacune des inventions revendiquées, considérée comme un tout (à savoir la nature structurelle des différents groupes de composés).

IV.6. La revendication 24 n'a pas été considérée dans l'analyse de non-unité à cause du manque de clarté au sens de l'Article 6 PCT, voir le paragraphe III.1.

IV.7. Un rapport de recherche a été établi seulement sur l'invention 1 comme définie dans le paragraphe IV.1.1.

Par conséquent, la demande sera traitée sur la base de l'invention qui a déjà fait l'objet d'une recherche, c'est-à-dire l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications, voir paragraphe IV.1.1.

Concernant le point V

Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

V.1. Il est fait référence aux documents suivants:

- D1: FR-A-1542163
- D2: The Lancet (11-12-1937), 233, 1360-1363 (XP 00 80 26 750).
- D3: Annals Of Tropical Medicine And Parasitology, Academic Press, London, GB (1938), 32, 257-278 (XP 00 11 84 129).
- D4: Annals Of Tropical Medicine And Parasitology, Academic Press, London, GB (1938), 32, 103-107 (XP 00 11 84 130).
- D5: Pharmazie In Unserer Zeit 1989 Germany (1989), 18(4), 97-111 (XP 00 80 26 858).
- D6: Tropical Diseases Bulletin (1940), 37(6), 405-406 (XP 00 80 26 479).
- D9: Journal Of The American Chemical Society (1953), 75, 950-952 (XP 00 22 68 257).
- D7: Journal Of Medicinal Chemistry, American Chemical Society. Washington, Us (1996), 39, 3139-3147 (XP 00 21 85 840).
- D8: Journal Of Medicinal Chemistry (23-09-1999), 42(19), 3994-4000 (XP 00 22 70 580).

V.2. Nouveauté (article 33(2) PCT)

La présente demande ne remplit pas les conditions énoncées dans l'article 33(1) PCT, l'objet des revendications 1-6 et 25-29 n'étant pas conforme au critère de nouveauté défini par l'article 33(2) PCT au vu des divulgations des documents D1 et D3-D6.

V.2.1. L'objet des revendications 1-6 concerne les composés de formule (I), sans limitation à leur utilisation comme agents antiparasitaires.

V.2.2. Etat de la technique

Le document D1 (FR 1 542 163 A)

divulgue des bis-amidines ayant des "activités bactéricides, fungicides, anti-protozoaires, anti-helminthiques, anti-nématodes, herbicides, insecticides" (page 1, colonne de gauche, alinéa 1; page 21, colonne de droite, alinéa 3).

La divulgation du document D1 détruit la nouveauté de l'objet de revendications 1-6 et 25-29.

RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL - FEUILLE SEPAREE

Demande internationale n° PCT/FR 03/02283

Le document D3 (XP 00 11 84 129)

divulgue une activité antipaludique de la n-undécane diamidine chez les singes (*Macacus rhesus*).

Le document D4 (XP 00 11 84 130)

divulgue une activité antipaludique et trypanocide de la n-undécane diamidine.

Le document D5 (XP 00 80 26 858)

divulgue que les diamidines aliphatiques de la formule générale $H_2N-C(=NH)-(CH_2)_n-C(=NH)-NH_2$ ($n=10-14$) possèdent une activité trypanocide (page 105, colonne 2, alinéa 5 à colonne 3, alinéa 1).

Le document D6 (XP 00 80 26 479)

divulgue que certaines diamidines aliphatiques, notamment n-undécane diamidine, sont effectives contre infections avec *Babesia canis*.

La divulgation de chacun des documents D3-D6 détruit la nouveauté des revendications 1-4 et 25-29 de la première invention.

Par conséquent, l'objet des revendications 1-6 et 25-29 n'est pas considéré conforme au critère de nouveauté défini par l'article 33(2) PCT.

Même si la nouveauté des revendications mentionnées ci-dessus était restaurée, par exemple par un amendement approprié, les objections suivantes concernant l'activité inventive demeurent.

V.3. Activité inventive (article 33(3) PCT)

La présente demande ne remplit pas les conditions énoncées dans l'article 33(1) PCT, l'objet des revendications 1-6, 22 et 25-29 n'impliquant pas une activité inventive telle que définie par l'article 33(3) PCT.

V.3.1. Revendications 5 et 6 (R₁, R'₁, R₂, R'₂, R₃ et/ou R'₃ ≠ hydrogène)

V.3.1.1. Problème technique

Le problème technique que la présente invention se propose de résoudre dans les revendications 5 et 6 concerne la mise à disposition des nouveaux composés chimiques, des compositions pharmaceutiques les comprenant et leur utilisation pour la préparation d'un médicament pour le traitement des maladies parasitaires.

V.3.1.2. Solution

La solution proposée est d'utiliser des amidines N-substituées selon la formule (V) ou un ou plusieurs substituants R₁, R'₁, R₂, R'₂, R₃ et/ou R'₃ sont différent d'un atome d'hydrogène.

V.3.1.3 Etat de la technique

Les documents D1 et D3-D6
voir point 3.2.

Les documents D7 (XP 00 21 85 840) et D8 (XP 00 22 70 580)
divulguent l'utilisation de amidino carbamates comme pro-médicaments pour les amidines (D11: page 3141, colonne de gauche, alinéa 3; D8: abrégé).

V.3.1.4. L'homme de l'art, connaissant la divulgation des documents D7 ou D8, étant conscient de l'activité de bis-amidines selon la formule générale (V) avec R₁, R'₁, R₂, R'₂, R₃ et R'₃ = H comme agents antiparasitaires, essaierait, sans être inventif, d'utiliser les carbamates ou d'autres dérivés de ces amidines pour la préparation d'un médicament pour le traitement des maladies parasitaires.

Le document D1, divulguant une activité antiparasitaire pour les composés bisamidino non-substitués ainsi que substitués, encouragerait l'homme de l'art davantage à essayer d'utiliser ces dérivés comme agents antiparasitaires.

V.3.1.5. En conséquence, la présence d'une activité inventive ne peut être reconnue pour l'objet des revendications 5 et 6.

V.3.2. Synthèse de composés (revendication 22)**V.3.2.1. Problème technique**

Le problème technique de la revendication 22 concerne un nouvel procédé d'obtention de carbamates et de dérivés N-phosphorylés de formule générale (V).

V.3.2.2. Solution

La solution proposée est un procédé comprenant la réaction en milieu diphasique des composés bisamidines de formule générale (V) dans lequel $R_3=R'_3=H$ avec un dérivé R_3Cl ou R'_3Cl où R_3 et R'_3 sont tels que définis ci-dessus et différents de H, voir aussi l'objection dans le paragraphe III.4.

V.3.2.3 Etat de la technique

Le document D7 (XP 00 21 85 840)

divulgue la préparation d'un carbamate d'une arylamidine avec une chloroformiate dans un système diphasique comprenant du dichlorométhane et une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium.

Le document D9 (XP 00 22 68 257)

divulgue la préparation de l'arginine di-p-nitrobenzyloxycarbonyle en utilisant le chloroformate p-nitrobenzoïque dans un système diphasique comprenant du dioxane et une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium.

V.3.2.4 L'homme de l'art, connaissant la divulgation des documents D7 et D9, essayerait, sans être inventif, de synthétiser des carbamates de formule générale (V) en utilisant un chloroformiate dans un système biphasique. Il essaierait aussi d'utiliser la même procédure pour synthétiser les dérivés N-phosphorylés correspondants.

V.3.2.5. En conséquence, la présence d'une activité inventive ne peut être reconnue pour l'objet de la revendication 22.

V.3.3. Revendications 1-4 et 25-29

V.3.3.1. Problème technique

Le problème technique que la présente invention se propose de résoudre dans les revendications 1-4 et 25-29 concerne la mise à disposition des nouveaux composés chimiques, des compositions pharmaceutiques les comprenant et leur utilisation pour la préparation d'un médicament pour le traitement des maladies parasitaires.

V.3.3.2. Solution

La solution proposée est d'utiliser des amidines N-substituées selon les formules (I), (IV) ou (V).

V.3.3.3 Etat de la technique

Le document D1: voir point 3.2.

V.3.3.4. L'homme de l'art, connaissant la divulgation de document D1, c. à. d. une activité antiparasitaire pour les composés bisamidino non-substitués ainsi que substitués, essaierait, sans être inventif, d'utiliser autres dérivés de ces amidines que ceux dans le document D1 pour la préparation d'un médicament pour le traitement des maladies parasitaires.

V.3.3.5. En conséquence, la présence d'une activité inventive ne peut être reconnue pour l'objet des revendications 1-4 et 25-29.